

11227 90  
201

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO  
SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPULVEDA G" CMN SIGLO  
XXI

T E S I S

NEFROPATÍA DIABÉTICA : ENFOQUE  
TERAPEÚTICO ACTUAL

QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO  
RAFAEL REYNOSO CARBAJAL PARA  
OBTENER LA ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA INTERNA

FALLA DE ORIGEN

México DF 1995.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# **NEFROPATÍA DIABÉTICA :**

## **ENFOQUE TERAPÉUTICO ACTUAL**

**AUTOR:**

**Dr Rafael Reynoso Carbajal**

**Residente de tercer año de Medicina Interna**

**Hospital de Especialidades "Dr Bernardo Sepulveda G"**

**Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS**

*Handwritten signature of José Halabe Chere*

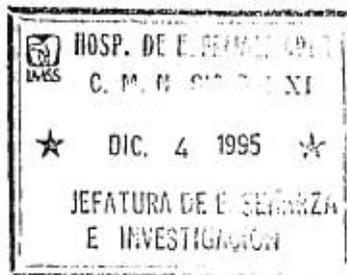
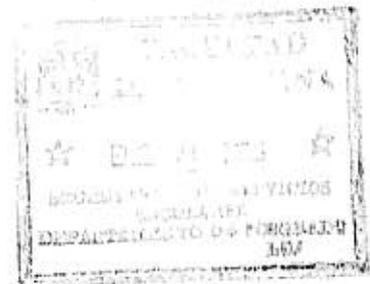
**DR JOSÉ HALABE CHEREM**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN MEDICINA INTERNA Y JEFE  
DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR BERNARDO SEPULVEDA G" CMN SIGLO XXI

*Handwritten signature of Niels Wachter Rodarte*

**DR NIELS WACHER RODARTE**

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR BERNARDO SEPULVEDA G" CMN SIGLO XXI



## **INDICE**

**INTRODUCCION**

**OBJETIVOS**

**MATERIAL Y METODOS**

**PATOGENESIS DE LA NEFROPATIA DIABETICA**

**DESARROLLO DE LA REVISION**

**CONCLUSIONES**

**LAMINAS Y GRAFICAS**

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

## INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética es una entidad patológica frecuente en la DMID, se encuentra presente hasta 30 a 40%, la cifra de pacientes ha ido en aumento a partir de 1980 con el uso de la insulina, aumentando la sobrevivencia de estos pacientes, llegando a una insuficiencia renal, con repercusión en diferentes ámbitos (social, económico, médico, etc.)<sup>1 6</sup>, iniciándose desde entonces predecir que pacientes llegarán a presentar nefropatía diabética, así como poder modificar la función y estructura renal y establecer criterios para inicio de tratamiento temprano. En los pacientes que desarrollarán nefropatía iniciaran aproximadamente entre los 10 y 15 años de establecido el diagnóstico de DMID y evolucionar a nefropatía terminal entre 7 y 10 años<sup>5 2 4</sup>; Mogensen y colaboradores dividen el desarrollo de la nefropatía diabética en DMID en 5 etapas, vigentes hasta la actualidad, catalogándose tanto de diagnóstico como de pronóstico<sup>2 0</sup>, describiendo las alteraciones con el tiempo de evolución, características macroscópicas e histológicas renales, filtración glomerular, excreción de albumina, presión arterial y cambios fisiopatológicos. En esta revisión trataremos de enfocar el manejo actual de estos pacientes, en las etapas I a IV de Mogensen, excluyendo la V, debido a que el tratamiento de esta es básicamente sustitutivo.

La nefropatía diabética en pacientes con DMNID, también se ha incrementado en las últimas 2 décadas, predominantemente por mayor sobrevivencia de la población senil; no se conoce con certeza la incidencia de nefropatía diabética en esta población, pero se calcula entre un 5 y 10%, pero si se toma en consideración que la población con DMNID es mayor que la DMID, el número de pacientes es considerablemente alto.

El tratamiento en los dos grupos de diabeticos ha sido paralelo, con algunas pequeñas variantes pero enfocadas a retardar la nefropatía diabetica terminal, actualmente en modificar la hipertensión glomerular, con la hiperfusión e hiperfiltración concomitante, mediante el control de la hipertensión, control adecuado de la glucosa, dieta, control de lipidos y algunas otras medidas.

## OBJETIVO

- 1.- HACER UNA REVISION DE LA TENDENCIA Y MANEJO ACTUAL DE LOS PACIENTES CON NEFROPATIA DIABETICA NO TERMINAL, EN LOS ULTIMOS AÑOS.

## MATERIAL Y METODOS

SE REALIZA UNA REVISION DEL MEDLINE DE 1990 A 1995 SOBRE TRATAMIENTO DE LA NEFROPATIA DIABETICA, EXCLUYENDOSE MANEJO DE PACIENTE CON NEFROPATIA EN ETAPA TERMINAL, CON REVISION Y ANALISIS DE ARTICULOS RELACIONADOS CON EL TEMA Y DE REVISTAS DE DISTRIBUCION EN EL PAIS.

## PATOGENESIS DE LA NEFROPATIA DIABETICA EN DMID.

Estas son algunas de las alteraciones encontradas en pacientes con nefropatía en DMID y se le ha buscado algún manejo durante la evolución de su enfermedad.<sup>20</sup>

- 1.- disposición genética a hipertensión.
- 2.- Valor alto de actividad de la reductasa de aldolasa.
- 3.- Valor bajo de sulfato de heparán glomerular.
- 4.- Hipersecreción de hormona de crecimiento.
- 5.- Hiperfiltración glomerular.
- 6.- En general alta permeabilidad vascular.
- 7.- Factores ambientales, dietéticos, consumo alto de proteínas y sodio, otros: tabaquismo.

Etapas de microalbuminuria y de nefropatía diabética con trastornos renales de diferentes grados<sup>20 19 28 28</sup>.

Etapa I: Se caracteriza por hipertrofia renal precoz e hiperfiltración. La filtración glomerular aumenta de 20 a 40%, la presión arterial es normal y no existe proteinuria, hay hipertrofia glomerular; la membrana basal y mesangio normales

Etapa II: Es clínicamente asintomática. En la biopsia renal se observa un aumento del espesor de la membrana basal glomerular y proliferación mesangial. La filtración sigue siendo elevada, la presión arterial es normal, no existe proteinuria, solo en situaciones de esfuerzo.

Etapa III: Nefropatía incipiente se produce generalmente de 10 a 15 años después de la iniciación de DMID. La FG permanece elevada durante esta etapa. Sin embargo puede manifestarse hipertensión y detectarse albuminuria o microalbuminuria. La proteinuria se asocia con el grado de hipertensión. La microalbuminuria sin hipertensión asociada o la disminución de la depuración de creatinina no son útiles para predecir lesiones glomerulares. Pero si se ha asociado la microalbuminuria-hipertensión-disminución de la clearance con anomalías en el glomerulo en DMID.

Etapa IV: Nefropatía evidente, histológicamente con mayor engrosamiento de la membrana basal, expansión del mesangio, índice creciente de cierre glomerular, hipertrofia de glomerulos restantes; proteinuria en rango nefrotico, disminución de la FG, hipertensión común.

Etapa V: Nefropatía terminal, uremia, cierre glomerular generalizado, excreción de albumina disminuido debido al cierre de la nefrona. Hipertensión alta a menudo controlable con diálisis.

Se mencionan las etapas de nefropatía diabética de Mogensen, por ser diagnósticas, pronósticas y actualmente para valoración de inicio de tratamiento enfocado a detener la progresión del daño renal descrito en forma progresiva.

## TERAPEUTICA ACTUAL.

Detección de microalbuminuria: Este es uno de los parametros mas confiables para la deteccion de nefropatia diabetica en los pacientes con DMID, aunque se puede integrar en forma mas completa con la triada de hipertensión y disminución de la depuracion de creatinina mas la microalbuminuria. La American Diabetes Association recomienda realizar pruebas de detección de microalbuminuria al haber padecido durante 5 años de haber padecido DMID, mediante radioinmunoanálisis que emplea un anticuerpo contra la albumina, aunque hay otros metodos diagnosticos, pero esta prueba es sensible y especifica y se encuentra disponible en laboratorios<sup>1 6</sup>, sera necesario realizarse una prueba anual de encontrar microalbuminuria de 20-70 mcg/min es posible que sea transitoria ya que estas elevaciones suelen encontrarse hasta en personas no diabeticas, si este resultado sale en 3ocasiones, se le diagnostica como microalbuminuria y se valorara inicio de tratamiento<sup>1 6</sup> <sup>21 26</sup>. En la DMNID poco se sabe para inicio de manejo pero se sugieren seguir los mismos lineamientos y se cuenta con estudios que corroboran estos beneficios<sup>7 10 13</sup>.

De la revisión realizada durante los ultimos años destaca la infinidad de trabajos sobre la utilidad de los IECA, asi tambien el control adecuado de la hipertensión, dieta y control de lipidos acompañados de un control adecuado de la glicemia (la mayor parte de articulos).

**INHIBIDORES DE LA ECA:** Los primeros estudios que demostrarón utilidad de los IECA data de 1987 con Zatz y colaboradores en un estudio en ratas con diabetes en que comprueba que los IECA (captopril) influye tanto en la hipertensión glomerular y en forma concomitante con la hiperfusión e hiperfiltración con desarrollo de nefropatia diabetica.

Por lo que la mayor parte de los estudios que se realizan posterior a este hallazgo tratan de alterar la hemodinamica renal; Walton y col. comprueba este hallazgo con perros con diabetes inducida con aloxano manejando un IECA mas 1 calcio antagonista encontrando respuesta de ambos por diferente mecanismo en forma individual y combinada. En humanos se conoce el manejo desde 1988 con excelentes resultados con regresión de una etapa de mayor deterioro a otra de menor, disminucion de la proteinuria hasta mas del 50%, el IECA mas conocido es el captopril el cual se ha utilizado a 25 mg 3 veces al día con efecto antihipertensivo, sin embargo el efecto de este para control de la proteinuria es independiente del efecto antihipertensivo (ver esquema grafico de captopril vs placebo a seguimiento a 4 años), posteriormente se han manejado otros IECA como enalapril y lisinopril, igualmente con resultados favorables para disminuir la proteinuria con pacientes con nefropatia hasta la III etapa de Mogensen, valorandose la potencia de de los IECA, sin reportarse mayores alteraciones con la retención de potasio, teniendo solo la precaución en pacientes con potasio de 5 al inicio del tratamiento, asi tambien es poco frecuente la tos producida por estos medicamentos, (todos los articulos consultados coinciden en respuesta adecuada a los IECA) se conoce con certeza que si bien no hay una regresión de la nefropatia diabetica, si se prolonga el tiempo para llegar a una nefropatia terminal y muerte, solo un articulo actual cuestiona el manejo de los IECA<sup>1</sup>, por encontrar que la microalbuminuria tiene poco valor predictivo, sin embargo acepta que pudiera tener cierto valor el tratamiento. Se menciona que tambien el captopril aparte de lo mencionado actua como hipoglucemiante por asi mencionarlo en DMNID, este estudio es para demostrar que en HAS hay resistencia a la insulina<sup>1 0</sup> (grafica 2 y 3). Asi tambien se han manejado estudios intensivos con mejores resultados.

Los inhibidores de la ECA concluyendo protegen el funcionamiento renal reduciendo la presión arterial a nivel del glomerulo, unidad de filtración del riñon. La presión excesiva en el glomerulo ocasiona filtración de proteínas; le sigue la proliferación de las células mesangiales y la pérdida de superficie de filtración. Los IECA disminuyen la resistencia vascular en las arteriolas eferentes, lo que reduce la presión intraglomerular y la hiperfiltración. Estos agentes son capaces también de interferir con la proliferación secundaria. (Ver figura 1 del glomerulo).

OTROS ANTIHIPERTENSIVOS: Se le equipara a los IECA algunos bloqueadores del calcio como el atenolol pero con menor eficacia que los IECA, pero hay la tendencia al uso de ambos con algunos estudios cortos con resultados buenos, pero hay que tener cuidado ya que algunos hacen que exista mayor resistencia a la insulina y también sobre los lipidos.<sup>2 3 12 25</sup>.

CONTROL DE LA GLUCOSA. El estudio denominado diabetes control and complications trial ha confirmado que el adecuado control de la glucosa permite retardar la aparición de la nefropatía y reducir su avance, con una reducción del 39% de microalbuminuria y 54% de albuminuria, con control estricto a base de varias dosis de insulina y control con hemoglobina glucosilada. Ver grafica 4 de control de glicemia.

ADECUADO CONTROL DE LA HIPERTENSION. Se recomienda principalmente un IECA como monoterapia en etapas iniciales, aun cuando la PA este ligeramente elevada, recomendando la asociación americana de diabetes una PA menos de 130/85.

**REDUCCIÓN DE LOS LÍPIDOS:** Aunque no se conoce con exactitud el beneficio que pueda tener el control adecuado de la dislipidemia, se debe controlar esta por relación que existe entre la hipercolesterolemia y trigliceridemia en la hipertensión arterial y esta con la diabetes, por lo que la dieta baja en grasas es fundamental, y de requerirse inhibidores de la HMG-CoA para el colesterol y los bezafibratos para los triglicéridos, en pacientes diabéticos debe iniciarse con valores más bajos este tratamiento

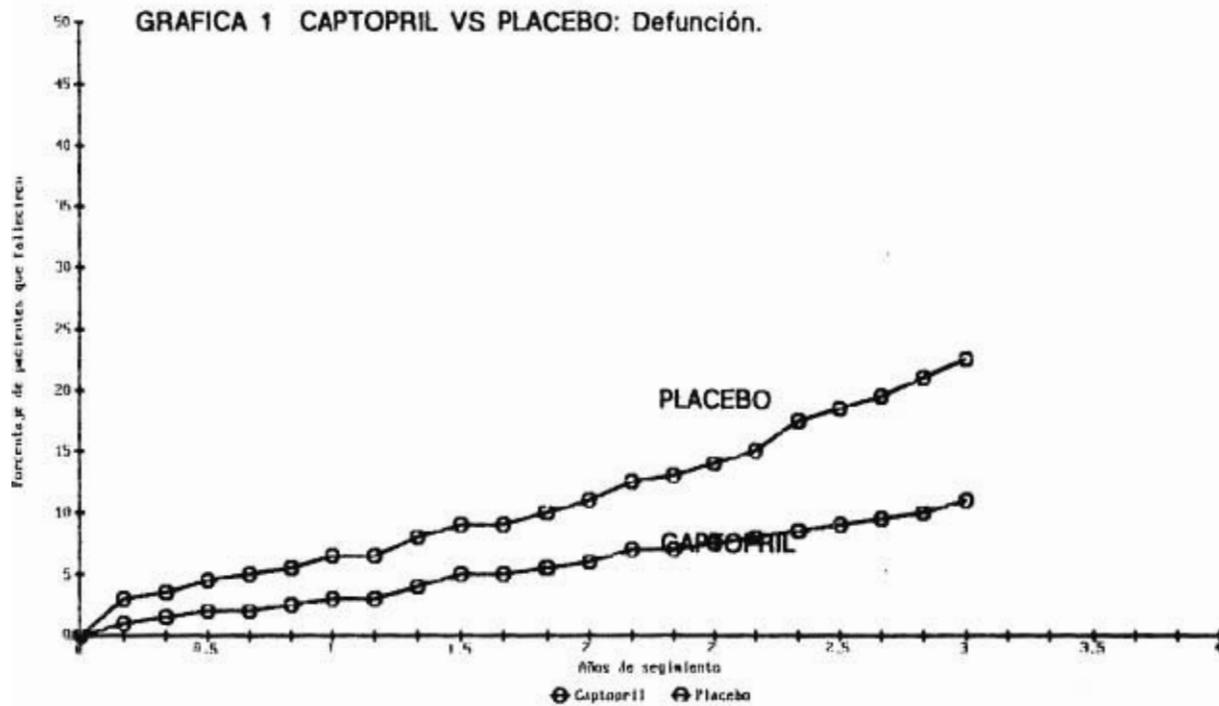
**OTRAS MEDIDAS:** La dieta baja en sodio 2 mg/día y proteínas de .8 mg a 1 gr día en pacientes con Dx de nefropatía. Así también la reducción de peso, evitar drogas nefrotóxicas, tabaquismo.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## CONCLUSIONES.

El aumento de pacientes con nefropatía diabética secundaria a DMID o DMNID va en aumento a medida que la población tiene una mayor longevidad o más años de padecer la DM, los avances en la terapéutica médica también son importantes habiéndose estudiado en forma tan profunda como lo hace Mogensen y colaboradores, dando pauta para manejos y nuevos usos de tratamientos alternativos a los presentados en esta revisión, la cual no demuestra nada nuevo, solo corrobora algunas situaciones conocidas, como la efectividad de los inhibidores de la ECA, algunos otros antihipertensivos, dando pauta a valorar manejos combinados de terapia antihipertensiva con doble finalidad de control de PA y control de la proteinuria y con la consiguiente prolongación de la vida del glomerulo, así también tener presente que la nefropatía en su manejo no depende exclusivamente de este manejo como la mejor opción si no también requiere un adecuado control de la glucosa, actualmente se dispone de varias alternativas para el uso de insulina y poder tener valores de glucosa lo más cercanos a la normalidad, así también las dietas son multivariadas con lo que se puede obtener un adecuado régimen alimenticio. Se encuentran en estudio los factores que predisponen a la nefropatía diabética comentados al inicio de esta revisión lo que facilitaría en un futuro el mejor control de estos pacientes y evitar la progresión a una nefropatía terminal en el peor de los casos con aumento de la mortalidad y una mala calidad de vida del paciente.

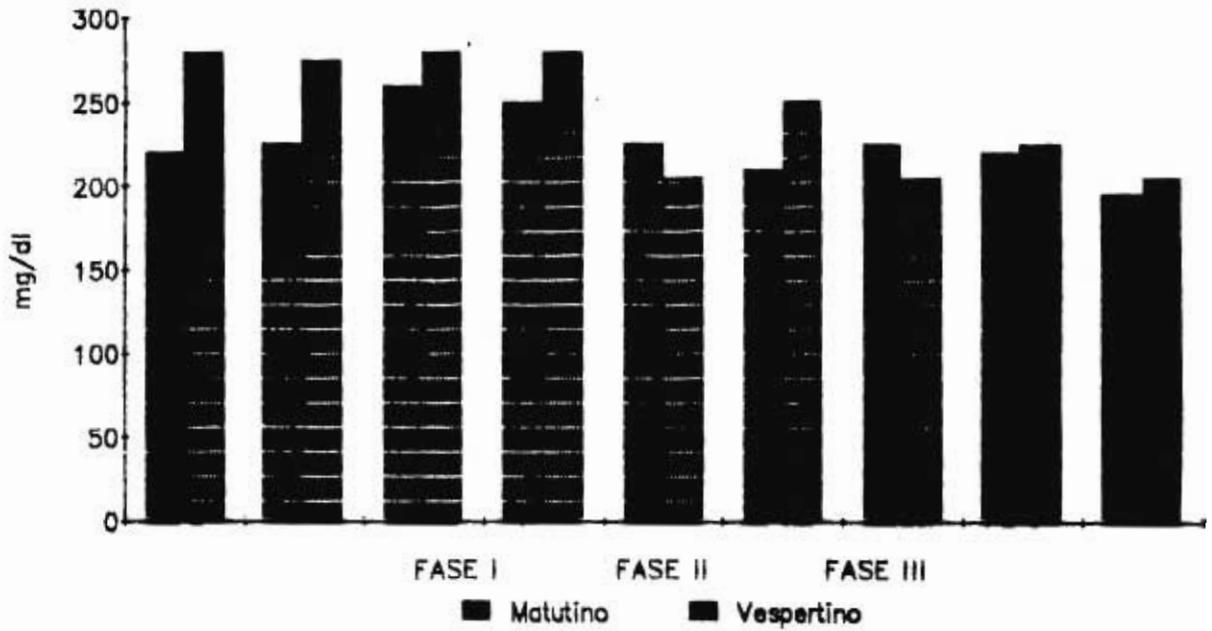
GRAFICA 1 CAPTOPRIL VS PLACEBO: Defunción.



FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 2 MEJORAMIENTO DE LA GLICEMIA  
CON CAPTOPRIL.

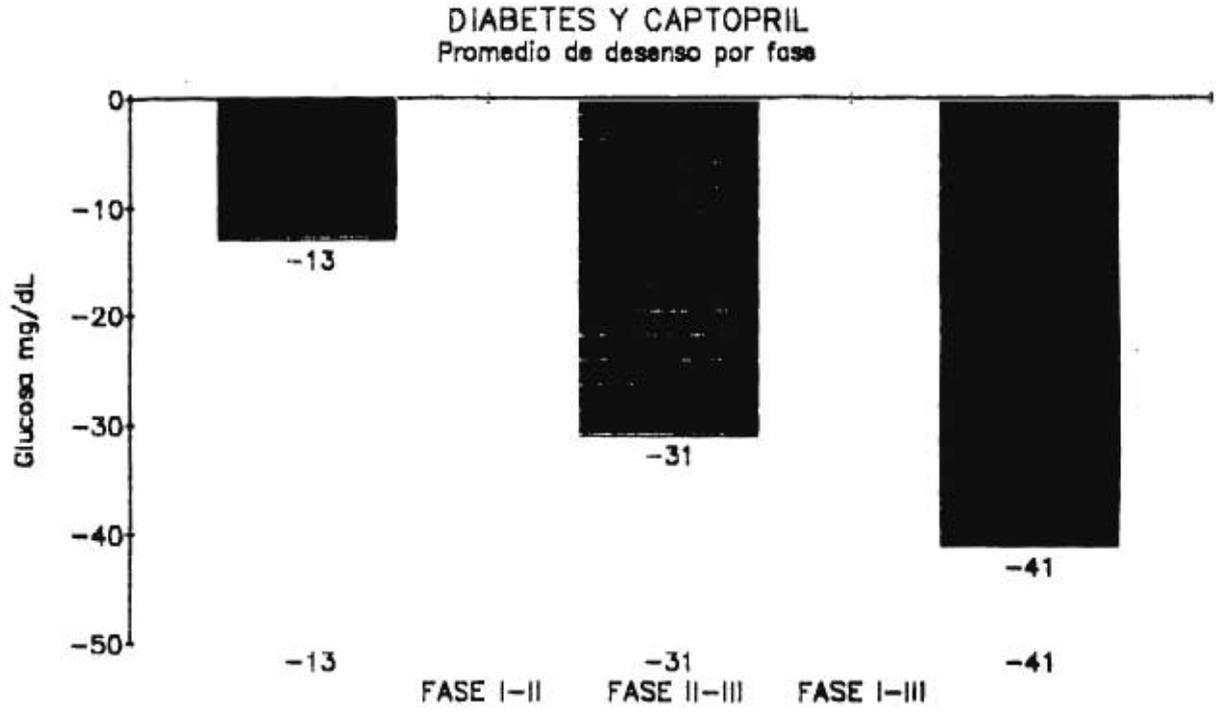
DIABETES Y CAPTOPRIL  
Glucosa en sangre



\*p < 0.05  
n = 9

FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 3 DESCENSO DE LA GLUCOSA CON CAPTOPRIL.

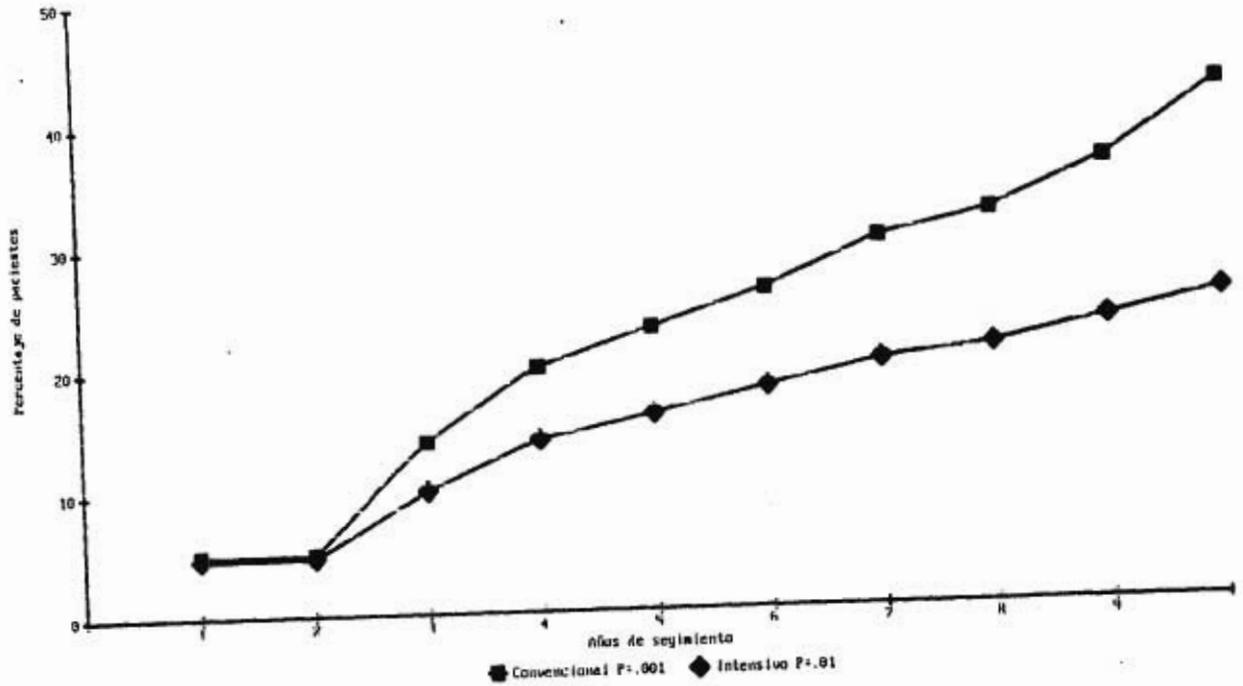


6 - 9

FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 4

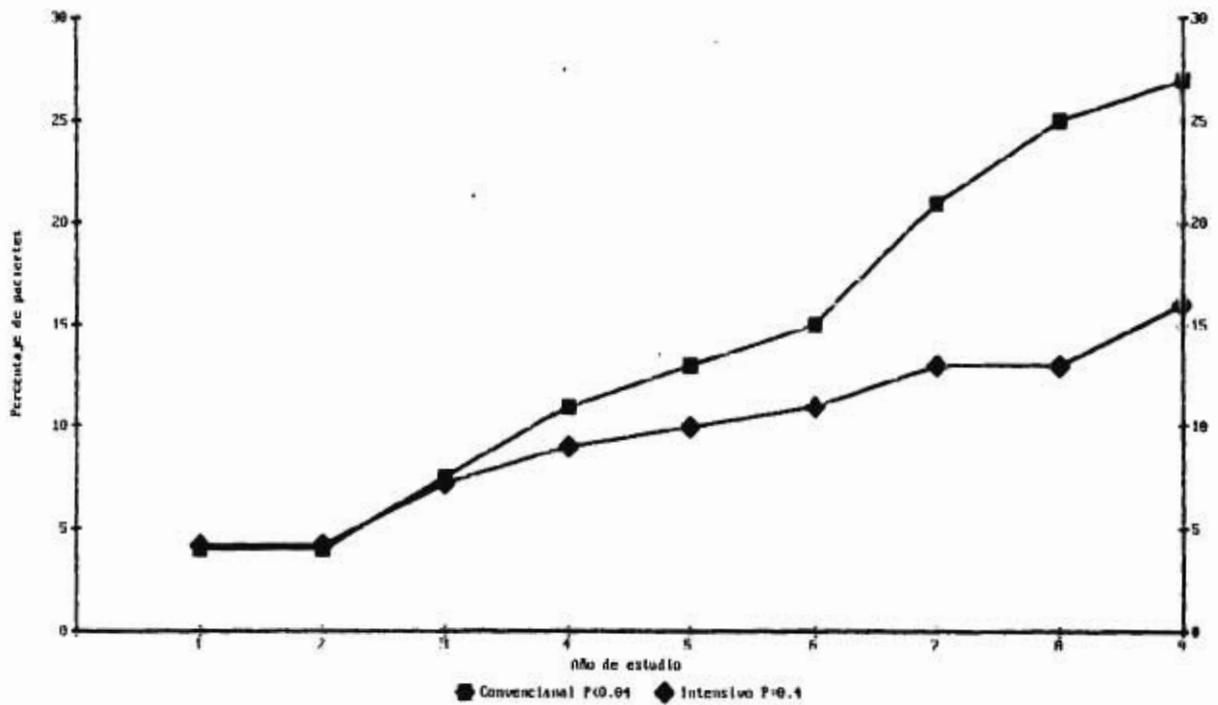
66



Control intensivo de la glucosa disminuyo el riesgo tanto de microalbuminuria como de proteinuria en el estudio diabetes control and complications.

FALLA DE ORIGEN

a



DISMINUCION DEL RIESGO DE MICROALBUMINURIA

FALLA DE ORIGEN

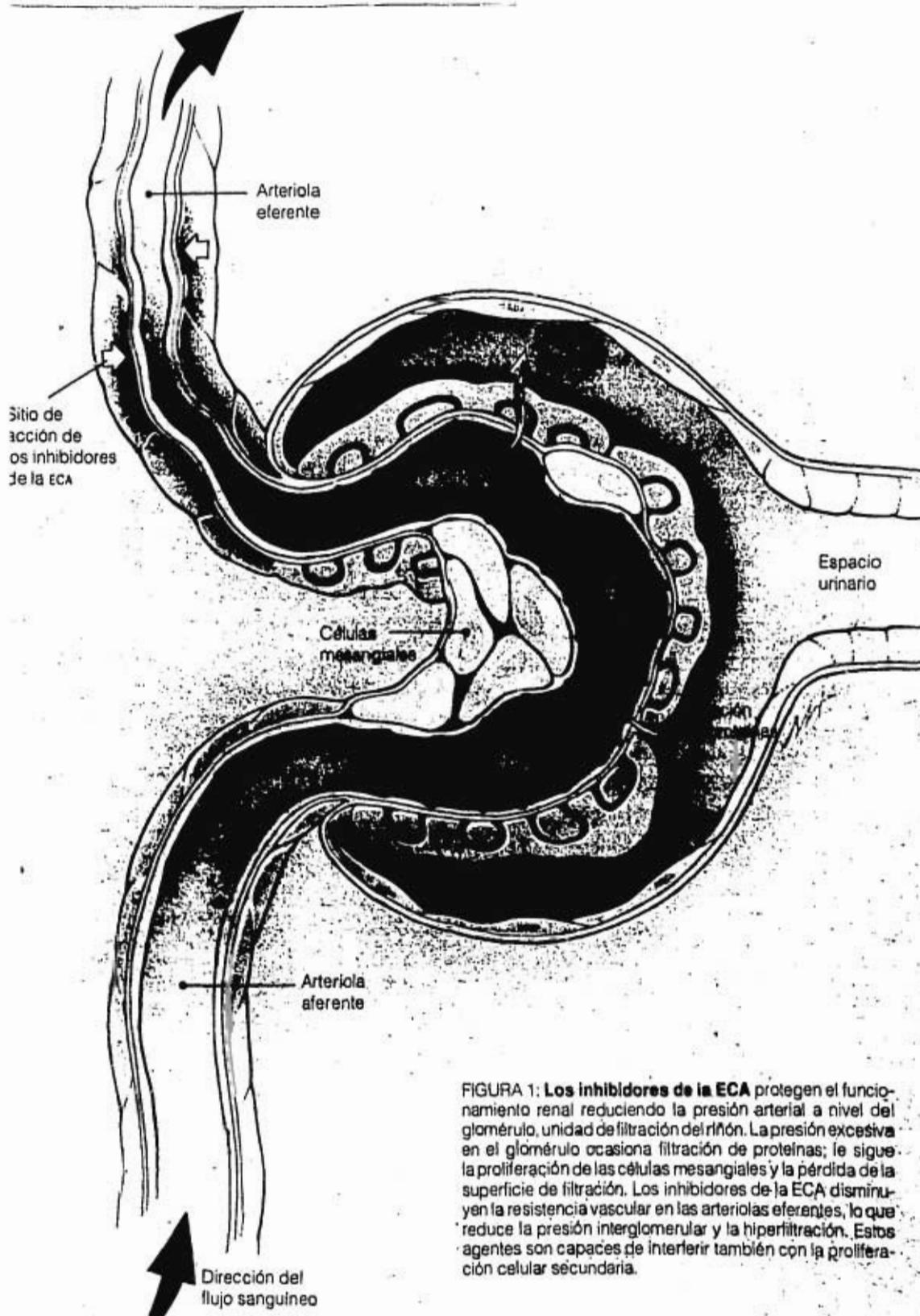


FIGURA 1: Los inhibidores de la ECA protegen el funcionamiento renal reduciendo la presión arterial a nivel del glomérulo, unidad de filtración del riñón. La presión excesiva en el glomérulo ocasiona filtración de proteínas; le sigue la proliferación de las células mesangiales y la pérdida de la superficie de filtración. Los inhibidores de la ECA disminuyen la resistencia vascular en las arteriolas eferentes, lo que reduce la presión interglomerular y la hiperfiltración. Estos agentes son capaces de interferir también con la proliferación celular secundaria.

FALLA DE ORIGEN

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Almdal T, Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Deckert T. La microalbuminuria tuvo menor valor predictivo de lo esperado para la nefropatia diabetica. *Ann Intern Med.* (edic. mexicana) 1995; 3; 151.
- 2.-American diabetes association consensus statement. Treatment of hypertension in diabetes. *Diabetes care* 1993; 16; 1394-1401.
- 3.-Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, et al. Microalbuminuria in patients with esencial hypertension; Effects of several antihypertensive drug. *Am J Med.* 1992; 93; 525-528.
- 4.-Bojestig M, Arngvist MJ, Hermansson G. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependont diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1994; 330; 15-8.
- 5.-Brazy PC, Fitzwilliam JF. Progressive renal disease: Role of race and hypertensive medications. (edic. mexicana) 1995; 3; 151.
- 6.-Brown SA, Walton CL, Crawford P, et al. Long term effects of antihypertensive regimens on renal hemodynamics and proteinuria. *Kidney int.* 1993; 43; 1210-18.
- 7.- Capek M, Schnack C, Kautzky-willer A, et al. Effects of captopril treatment versus placebo on renal funtion in type 2 diabetic patients with microalbuminuria; A long term study. *Clin investig.* 1994; 72(12); 961-6.
- 8.- Carella JM, Gossain WV, Rovner DR. Early diabetic nephropathy. Review. *Arch Inter Med.* 1994; 154; 625-630.
- 9.-Chagnac A, Korzets A, Zevin D, et al. Effect of enalapril on the microvascular albumin leakage in patients with diabetic microangiopathy and normal or midle elevated blood pressure. *Clin Nephrol.* 1994; 41; 144-9.
- 10.-Chong Martinez BA; Velasco Mora C, Chavez Negrete A, Santiago Chavez P, Litshitz Guinzberg A. Efecto del captopril en el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitos o insulina dependiento. *Revista de endocrinologia y nutricion.* 1995; 3(1); 9-12.
- 11.-Derubertis ER and Craven PA. Actions of protein kinase C in glomerular cells in diabetes. *Diabetes.* 1994; 43; 1-8.
- 12.-EMng LD, Wetzels JF, Van-Lier HJ, et al. Captopril and atenol are equally effective in retarding progression of diabetic nephropathy. results of 2 years prospective, randomized study. *Diabetologia.* 1994; 37; 604-609.
- 13.-Guerrero Romero F, Rodriguez Moran M, Paniagua Sierra JR, et al. Pentoxifylline reduces proteinuria in insulin-dependent and non insulin-dependent diabetic patients. *Clin Nephrol.* 1995; 43(2); 116-21.
- 14.-Herbert LA, Dain RP, Verme D, et al. Remiasion nephitic range proteinuria in type I diabetes. *Kidney Int.* 1994; 46; 1688-93.
- 15.-Keilani T, schlueter W, Batle D. Selected aspects of ACE inhibitor therapy for patients with renal disease. Impact on proteinuria, lipids and potassium.
- 16.-Levinsky NG. the organization of medical care. Lessons from the medicare end stage renal disease program. *N Engl J Med.* 1993; 329; 1395-1399.

- 17.-Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977-86.
- 18.-Zinman A, Conroneo P, Marra G, et al. Effect of intensive treatment on diabetic nephropathy in patients with type I diabetes. *Kidney Int*. 1995; 47: 331-5.
- 19.-Lauer SJ, Mogensen CE, Kjellstrand CJ. Diabetic nephropathy. *Diseases of the Kidney*. 1993; 2153-2188.
- 20.-Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1993; 22(suppl 2): 64-78.
- 21.-Poulsen PL, Hansen KV, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients. *Diabetes*. 1994; 43: 1243-53.
- 22.-Ravid H, Neumann L, Lishner M. Plasma lipids and progression of nephropathy in diabetes mellitus type II, effects of ACE inhibitors. *Kidney Int*. 1995; 907-910.
- 23.-Ravid H, Savin H, Juhin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med*. 1993; 118: 577-81.
- 24.-Galy JV, FitzSimons SC, Neuman JF, et al. The natural history X and epidemiology of diabetic nephropathy. *JAMA*. 1994; 154: 625-630.
- 25.-Stataper R, Vicknair N, Sadler R, et al. Comparative effects of different antihypertensive treatment on progression of diabetic renal disease. *Arch Intern Med*. 1993; 153: 973-980.
- 26.-Tan J, Noel G, Yeung SP, et al. Clinical and histological correlations of decline in renal function in diabetic patients with proteinuria. *Diabetes*. 1994; 43: 1046-1051.
- 27.-Aborn G, Mogensen CE, Group LC, et al. Effect of captopril on progression to clinical nephropathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA*. 1994; 271: 277-81.
- 28.-Ziyadeh Foad H. The extracellular matrix in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 1993; 22: 136-144.